

POWERED BY Dialog

**4-Carbamoyl-1-1-beta-D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate - obtd by reacting 4-carbamoyl-imidazolium-5-oleate with D-ribofuranose cpds**

**Patent Assignee:** TOYO BREWING KK

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 50121276	A	19750923				197604	B
JP 81047196	B	19811107				198149	

**Priority Applications (Number Kind Date):** JP 7426770 A ( 19740309)

**Abstract:**

JP 50121276 A

Antibiotic 4-carbamoyl-1-beta-D-ribofuranosyl-imidazolium-5-oleate or its acyl derivs. (I): (R1, R2, R3 = H, acyl) are prep'd. by reaction of 4-carbamoyl-imidazolium-5-oleate (II) or its reactive derivs. with D-ribofuranose cpds. III (R1, R2, R3 = acyl; R4 = acyloxy) in the presence of Lewis acids followed by deacylation, if needed. In an example, 4 ml trimethylsilyl II, prep'd. by reflux of 1.4 g II with 40 ml hexamethyldisilazane 6-8 hr. in the presence of traces of (NH4)2SO4 as catalyst, in CH2Cl2 was added to 3.18 g III (R1 = R2 = R3 = Ac, R4 = AcO) and 4 ml SnCl4 in CH2Cl2 and the mixt. stirred overnight at room temp. to give I (R1 = R2 = R3 = Ac) (IV).

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1571968



(2000円)

後記号なし

## 特許願(口)

昭和49年3月9日

特許庁長官 斎藤英雄殿

## 1. 発明の名称

ブレディニンの製造方法

## 2. 発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福854の1

氏名 林 清男 (ほか3名)

## 3. 特許出願人

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

名称 東洋醸造株式会社

代表者 小川三男

## 4. 代理人

住所 郵便番号 171

東京都豊島区南池袋二丁目12番地5号(英ビル)

氏名 (6946) 弁理士 坂田順一

電話 (984) 2023

⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑪特開昭 50-121276

⑬公開日 昭50.(1975) 9.23

⑭特願昭 49-26770

⑮出願日 昭49.(1974) 3.9

審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号

7242 44

⑯日本分類

16 E362

⑮Int.Cl<sup>2</sup>

C07H 17/02

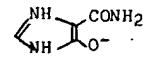
## 明細書

## 1. 発明の名称

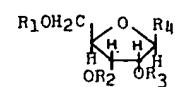
ブレディニンの製造方法

## 2. 特許請求の範囲

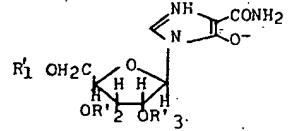
5 一般式

で表わされる $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトまたはその反応性誘導体に、一般式

10

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はアシル基、R<sub>4</sub>はアシルオキシ基を示す。)で表わされるD-リボフラノシール-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトまたはそのアシル誘導体の製造方法に関する。

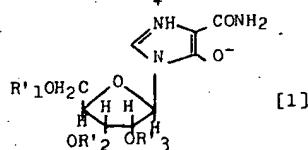
15 応じて脱アシル化することを特徴とする一般式

20 (式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は水素原子またはアシル

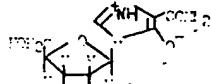
基を示す。)で表わされる化合物の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 [1]

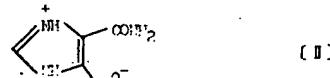
(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は水素原子またはアシル基を示す。)で表わされる $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシール-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトまたはそのアシル誘導体の製造方法に関する。従来、オイペニシリウム(Eupenicillium)属の微生物を用いて酸酵法により抗生物質ブレディニンを製造することは知られている(特開昭48-59894号)。本発明者らは抗生物質ブレディニンの構造について研究した結果、抗生物質ブレディニンは次式で表わされる $\alpha$ -カルバモイル- $\beta$ -D-リボフラノシール-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイト(以下単にブレディニンと称す。)

であることを新たに見い出した。

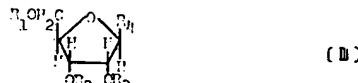


さらに研究の結果、プレディニンまたはこのアシル化誘導体が合成法により得られることを見い出した。

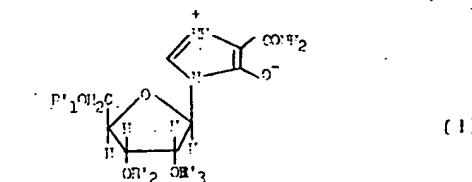
本発明はこれらの知見に基いて完成されたものであつて、一般式〔II〕



で表わされる $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトまたはその反応性誘導体に、一般式〔III〕



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ はアシル基、 $R_4$ はアシルオキシ基を示す。)で表わされるカーリボフラノース化合物をルイス酸の存在下反応させ、必要に応じて脱アシル化することを特徴とする一般式〔I〕



(式中、 $R'_1$ 、 $R'_2$ および $R'_3$ は上記定義の通りである。)で表わされる化合物の製造方法である。

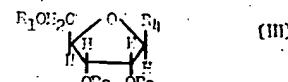
本発明に使用される一般式〔II〕で表わされる $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトとは、例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)

74 350 (1952)、同74 2892 (1952)の記載に従つてアミノマロアミドとオルトギ酸エチルあるいはエチルギ酸イミノとを反応せしめて得られるものであつて、本化合物は

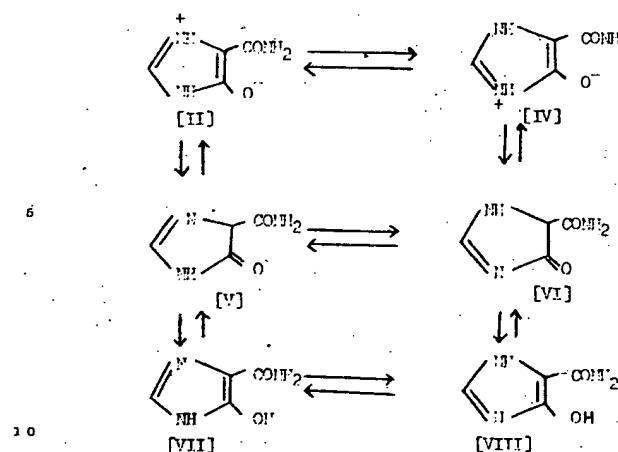
$\alpha$ (5)-ヒドロキシ- $\alpha$ (4)-イミダゾールカルボキサミドと同一化合物であると認められるものである。即ち $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトは次に示す如くの種々の互変異性体が考えられるものであつて、その構造は定かでなく、よつて本発明においては一般式〔II〕で表わされる構造をもつて表わす。

リメチルシリルアミドなどを無水条件下で反応せしめて得られたものであつてもよく、またその反応においては、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの溶媒を使用してもよく、またシリル化剤が液状の場合にはこれを媒体としてもよい。また硫酸アンモニウムなどの触媒を添加して反応せしめてよく、さらに加熱還流して反応することがよい。また使用するシリル化剤としては一般式〔II〕で表わされる $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトに対し3モル倍以上使用することが好ましい。このようにして得られるシリル化された $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトは一般に3~4分子のシリル基が置換された誘導体である。

また本発明に使用される一般式〔III〕



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は前記定義の通りである。)で表わされるカーリボフラノース化合物におけるその $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ におけるアシル基と



また一般式〔II〕で表わされる $\alpha$ -カルバモイル-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトの反応性誘導体としては、下記する一般式〔III〕で表わされるカーリボフラノース化合物との反応性を良好にせしめ得る誘導体であればよく、例えば $\alpha$ -カルバモイル

-イミダゾリウム- $\beta$ -オレイトにシリル化剤例えはヘキサメチレンジシラザン、N,N'-O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、N,N'-O-ビス(トリメチルシリル)トリフロロアセトアミド、

N-トリメチルシリルエチルアミンまたはN-ト

しては、脱アシル化において容易に脱離し得る基ならばよく、好ましくはアセチル基、ベンゾイル基などが挙げられ、R<sub>4</sub>におけるアシルオキシ基としては好ましくはアセトキシ基が挙げられ、例えばD-リボースを無水酢酸中酢酸ナトリウムの存在下煮沸し急冷することによって得られるテトラ-0-アセチル-β-D-リボフラノースまたは無水ビリジンおよび無水酢酸中グアノシンを加熱還流せしめて得られたアセチル体を冰酢酸に溶解し、これに無水酢酸および濃硫酸を加え、搅拌することにより得られるテトラ-0-アセチル-β-D-リボフラノースが挙げられる。

次に本発明において使用するルイス酸としては、例えば塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化第二チタン、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、ヨウ素、プロムなどが挙げられ、さらにルイス酸としてp-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、オキシ塩化リン、硫酸、ジ(マニトロフェニル)リン酸などをも使用してもよい。上記ルイス酸の使用量としては触媒量程度以上使用すればよく、

このようにして得られるアシル体の反応生成物は、次に単離、精製するのであるが、この方法としては通常の公知の手段を使用すればよい。例えば、反応生成物を含有する溶液を濃縮し、得られる残渣に反応生成物を溶解せしめ得る溶媒を加えて抽出し、その抽出液を回収し、得られる抽出液を濃縮して粗製の反応生成物を得、さらにこれをより精製するには、例えばクロマトグラフィーなどによってその単一スポットを与える活性分画を集め、これを濃縮すればよい。

さらにこの反応生成物は必要に応じて脱アシル化することができる。この場合、アシル体の反応生成物は上記した如くの精製されたものでなくともよく、粗製のまま使用してもよい。その脱アシル化法としては公知の方法を使用すればよく、例えばアシル体の反応生成物をアンモニアガスを飽和させたアルコール溶液に加え室温または加温してもよく、またアンモニアガス飽和アルコール溶液の代りにアルカリ金属アルゴラートのアルコール溶液やアルカリ金属水酸化物の水溶液を使用してもよい。さらにこれは再結晶などの精製を実

例えれば一般式(I)で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体もしくは一般式(II)で表わされるD-リボフラノース化合物に對し0.01~5倍モル程度使用すればよい。

また一般式(I)で表わされる4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその反応性誘導体と一般式(II)で表わされるD-リボフラノース化合物とを反応せしめる場合の使用量としては等モル程度使用するのが好ましい。

3字加入

次に上記化合物を反応せしめるに當り、まずこれらの化合物を溶媒中または溶媒を使用することなく反応せしめる。溶媒を使用する際は、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、二トロメタンまたはジクロロエタンなどの溶媒に上記両化合物および上記したルイス酸を添加して加熱すればよい。また溶媒を使用しない際は、これらを混合し、加熱溶融せしめればよく、また加熱温度としては使用するD-リボフラノース化合物の溶融温度以上例えば90~160°C程度で行なえばよい。

すこにより白色針状晶のブレディニンを得る。

このようにして得られる一般式(I)で表わされるブレディニンまたはそのアシル誘導体は免疫抑制作用などを有し、医薬品として有用なものである。

/字訂正

次に実施例を挙げて本発明を詳記するが、本発明はこれによつて限定されるものではない。

#### 実施例1

1, 2, 3, 4-テトラ-0-アセチル-β-D-リボフラノース3.189(10ミリモル)を乾燥ジクロロエタン100mlに溶解し、無水塩化第二スズ4ml(3.4ミリモル)を攪拌下加え、これに4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイトのトリメチルシリル体のジクロロエタン溶液100mlを加え、攪拌しながら室温にて一晩放置する。得られた反応液に水を加え、これをセライト敷いたブフナーで沪過し、沪液を水洗し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥せしめ、その後これを減圧乾固して得られる残渣を熱エタノールに溶解し、冷却して2', 3', 5'-トリ-0-アセ

特開 昭50-121276(4)

件下6~8時間遡流し、透明な反応混合液を得、これを減圧下乾固して4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレートのシリル体を得た。このものは精製することなく使用する。

また、上記の如くにして得られた2', 3', 5'-トリ-0-アセチルブレディニンを0℃でアンモニアガスを飽和させたメタノールに溶解し、これを密栓し、室温下一晩放置し、次いでこれよりアンモニア性メタノールを留去し、得られる残渣を水-アセトンで再結晶せしめてブレディニンを得た。融点200℃以上で褐色分解。

本品のKBr法による赤外部吸収スペクトルは第2図に示す通りであつて3430, 3320, 3120, 2940, 2910, 1685, 1615, 1540, 1435, 1375, 1295, 1200, 1100, 1080, 1060cm<sup>-1</sup>の各波数に吸収帯を有する。

(α)<sub>D</sub><sup>22</sup> -340℃ (c=0.8, H<sub>2</sub>O)。元素分析値  
実験値C: 47.52%, H: 5.01%, N: 6.46%、計算値C: 41.70%, H: 5.06%

テルブレディニンを得た。融点201~203℃  
(α)<sub>D</sub><sup>22</sup> -34.3: (c=0.775, DMSO)。元素分析値、実験値C: 46.50%、H: 4.89%、N: 10.94%、計算値C: 46.76%、H:

5 4.97%、N: 10.90% 分子式 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>、分子量385。KBr法による赤外部吸収スペクトル: 第1図に示す通りであつて、3450, 3320, 3170, 3080, 2950, 1745, 1665, 1630, 1590, 1550, 1520, 1430, 1375, 1350, 1325, 1235, 1215, 1195, 1140, 1100, 1060cm<sup>-1</sup>の各波数に吸収帯を有する。

上記方法における4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレートのシリル体は下記の如くして得られたものを使用した。

4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレート 1.4g (1.0ミリモル) をヘキサメチルジシラザン4.0ml (1.93ミリモル) に懸濁せしめ、これに触媒量の硫酸アンモニウムを加えて無水条

N: 16.21% 分子式 C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>、分子量259。

#### 実施例2

4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレート 1.27g (1.0ミリモル) と1, 2, 3, 5-テトラ-0-アセチル-2-リボフラノース3, 189を140~160℃で加熱溶融せしめ、これに無水塩化第二スズノ滴を加え（ほとんど瞬間に酢酸蒸気を生ずる）、これを水流アスピレーターで減圧留去する。この条件下で20分間反応を続け、その後、残渣をクロロホルムで抽出し、その抽出液を水洗し、これに無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥する。次いでこれを濃縮乾固した残渣を少量のクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトにチャージし、このカラムをクロロホルム: メタノール: 酢酸(20: 1: 1)で溶出し、薄層クロマトでRf 0.6 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=10: 1: 1)の部分を集め。これを濃縮乾固し、エタフールから再結晶して、2', 3', 5'-トリ-0-アセチルブレディニンを

得た。

#### 図面の簡単な説明

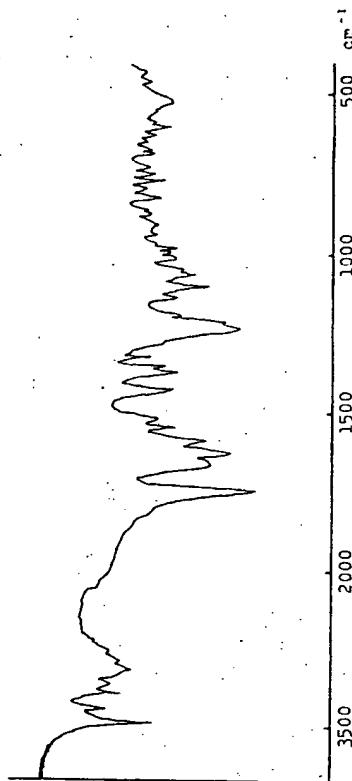
第1図は2', 3', 5'-トリ-0-アセチルブレディニンの赤外部吸収スペクトルであり、第2図はブレディニンの赤外部吸収スペクトルである。

#### 特許出願人

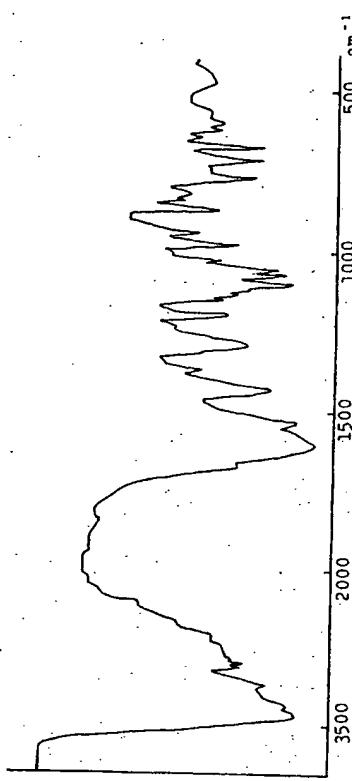
東洋醸造株式会社

代理人 弁理士 坂田駿一

第1図



第2図



## 5. 添付書類の目録

(1) 明細書	/通
(2) 図面	/通
(3) 委任状	/通
(4) 願書副本	/通

## 6. 前記以外の発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福314

氏名 水野公雄

住所 静岡県田方郡大仁町田原115の1

氏名 平野掌夫

住所 静岡県田方郡大仁町三福4

氏名 八十畠夫